Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

NOTA TÉCNICA Nº 441/2021-CGPNI/DEIDT/SVS/MS

1. ASSUNTO

Dispõe sobre orientações para a identificação, investigação e manejo da Síndrome de Trombose e Trombocitopenia (TTS) no contexto da vacinação contra a covid-19 no Brasil.

2. ANÁLISE

I - Contextualização

A aprovação pelas agências regulatórias nacionais, a incorporação nos Sistemas de Saúde e o início da utilização das vacinas COVID-19 de forma ampla pela população é fundamentada principalmente pelos estudos clínicos de fase I, II e III. No entanto, apenas após o início da vacinação na população é possível comprender os dados de efetividade e segurança em cenário de vida real, em especial no que diz respeito à ocorrência de eventos adversos pós-vacinação (EAPV) raros e inusitados. Assim, é de fundamental importância o monitoramento da segurança dos imunobiológicos por meio da farmacovigilância.

Ressalta-se que um EAPV é qualquer ocorrência médica indesejada após a vacinação, não possuindo necessariamente uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico. Um EAPV pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, um sinal, achado laboratorial anormal, sintoma ou doença.

Considerando que em situações de vacinação em massa, na população, milhões de indivíduos são vacinados em curto espaço de tempo, é de se esperar a ocorrência de EAPV, incluindo eventos graves, temporalmente associados as vacinas, mas sem que exista uma relação de causalidade com a vacinação em si. Dessa forma, para a adequada notificação, investigação e classificação de causalidade dos EAPV, em especial os EAPV graves, é fundamental a compreensão adequada do evento bem como uma investigação extensa das diferentes causas potenciais para o mesmo.

Em alguns países da União Europeia, o uso da vacina Covishield (AstraZeneca/Oxford) foi temporariamente suspenso, como uma medida de precaução, devido a relatos de ocorrência de distúrbios de coagulação em pessoas que receberam a vacina. Após este fato, em 17 de março de 2021, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reportou um sinal de segurança sobre o imunobiológico[1].

Até a divulgação desta nota e de acordo com as informações disponíveis, ainda não há confirmação de uma relação causal entre os imunizantes que utilizam adenovírus como vetor viral e a ocorrência de fenômenos raros de trombose **com plaquetopenia**[2]. A explicação plausível para a combinação de formação de coágulos sanguíneos e trombocitopenia seria o desencadeamento de uma resposta imunológica contra o fator 4 plaquetário, que levaria a um grande aumento na ativação e no consumo plaquetários, de forma semelhante à uma condição observada eventualmente em pacientes tratados com heparina (trombocitopenia induzida por heparina - HIT) - porém em indivíduos não

expostos previamente à heparina. Em relação às vacinas COVID-19, utiliza-se o termo Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS) para a avaliação desses eventos[3].

Tanto a OMS quanto a Agência Européia de Mdicamentos já emitiram parecer favorável em relação a vacina[4,5], informando que os eventos são extremamente raros, e que os beneficios da vacina Oxford/AstraZeneca, evitando a morbimortalidade da covid-19, superam em muito os potenciais riscos, reiterando a importância da vacinação. Ademais, seu uso foi retomado nos países europeus. É necessário esclarecer que eventos tromboembólicos ocorrem naturalmente e frequentemente na população geral, independente da vacinação.

Ante o exposto acima, o PNI segue monitorando os EAPV e a segurança das diferentes vacinas COVID-19 utilizadas no Brasil e estabelece eventos tromboembólicos como EAPV de interesse especial.Por meio desta Nota Técnica, o PNI visa orientar a investigação da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia no contexto da vacinação contra a covid-19 no Brasil, bem como a conduta frente a ocorrência destes eventos.

II – Investigação da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS)

Os EAPV de trombose **com plaquetopenia** raros descritos em países europeus ocorreram dentro de um período de 28 dias após a vacinação (mais comumente entre 4 e 20 dias), numa incidência de 1 a 8 casos por milhão de indivíduos após a primeira dose, ou seja, em 0,0001% a 0,0008% das doses.

A maior parte desses ocorreu em indivíduos com menos 60 anos de idade e avalia-se uma frequência maior em mulheres, porém isto pode ter ocorrido apenas pela maior prevalência do sexo feminino no grupo de vacinados. Devido à raridade das ocorrências, ainda não foi possível identificar fatores de risco associados à síndrome.

As formas clínicas mais frequentemente reportadas foram de trombose de seio venoso cerebral (ou trombose venosa cerebral), mas também há relatos de trombose de veias intra-abdominais, tromboembolismo pulmonar e tromboses arteriais. Pode ocorrer sangramento de forma significativa e inesperada.

É importante que a trombose seja confirmada por método de imagem adequado para a localização do evento. Além disso, para a caracterização da síndrome, deve haver plaquetopenia associada, definida pela contagem de plaquetas em hemograma abaixo de 150.000/mm³, e que usualmente encontram-se abaixo de 100.000/mm³ - com frequência significativa abaixo de 50mil – nos casos descritos.

No **anexo A (0020176403)** deste documento, encontra-se a definição preliminar de casos para investigação da Síndrome de Trombose com Trombocitopeina (TTS) e, no **anexo B (0020176608)**, um algoritmo para identificação e definição de casos da síndrome, adaptados da Brighton Collaboration.

Achados complementares, incluem grande elevação dos níveis de D-dímero - acima do habitualmente observado em um episódio de tromboembolismo venoso - e redução dos níveis de fibrinogênio. Ressalta-se, porém, que no Brasil não há ampla disponibilidade dos testes para pesquisa da presença de anticorpos contra o fator 4 plaquetário, sendo restritos a grandes centros de pesquisa ou laboratórios privados.

Os profissionais de saúde devem ficar atentos a sinais e sintomas de trombose ou tromboembolismo associados à plaquetopenia para o tratamento adequado de acordo com as recomendações disponíveis. Além disso, devem orientar os indivíduos sobre os sinais e sintomas que indicam a necessidade de atendimento médico imediato (dispneia, dor torácica, edema de membro inferior, dor abdominal persistente, cefaleia intensa e persistente, turvação visual e petéquias em outros locais fora o sítio de aplicação da vacina).

É de extrema importância orientar a população que os benefícios da vacinação contra a covid-19 com a vacina Oxford/AstraZeneca superam em muito os riscos potenciais para quem for recebê-la. A vacina é efetiva para prevenir a covid-19, reduzindo a morbimortalidade associada a doença,

incluindo a ocorrência de trombose associados à infecção pelo SARS-CoV-2 – que ocorre em até um quinto dos indivíduos hospitalizados pela covid-19.

3. MANEJO DE CASOS DE SÍNDROME DE TROMBOSE COM TROMBOCITOPENIA (TTS)

A identificação em tempo hábil dos casos é essencial para o manejo adequado e precoce dos indivíduos acometidos, evitando complicações e auxiliando na rápida recuperação. Os sintomas de alerta para ocorrência de eventos tromboembólicos pós-vacinação incluem início de cefaleia intensa, não habitual, com piora progressiva, piora em decúbito ou ao abaixar a cabeça, que não responde a analgésicos simples e podendo ser acompanhada de turvação visual, náuseas e vômitos, dificuldade de fala, fraqueza, tontura ou convulsões; surgimento de petéquias, hematomas ou sangramento; dispneia, dor torácica, edema localizado em membro inferior ou dor abdominal persistente.

A presença de sinais e sintomas descritos, dentro de 28 dias da vacinação, deve levar prontamente à confirmação do evento tromboembólico por método de imagem adequado para a localização e a complementação com exames de hemograma com contagem de plaquetas, testes de coagulação (TP, TTPa, fibrinogênio) e, se disponível, D-Dímero, além da notificação do EAPV no sistema e-SUS notifica.

É essencial a presença **concomitante de plaquetopenia** para a caracterização da síndrome. Plaquetopenia é definida pela contagem de plaquetas abaixo de 150.000/mm³ e deve ser, preferencialmente, confirmada pela análise de esfregaço sanguíneo, para excluir a presença de aglomerados plaquetários (que podem levar a contagem falsamente baixa de plaquetas por métodos automatizados). O restante do hemograma costuma ser normal na síndrome.

O manejo da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia ainda não foi definido, porém algumas medidas são recomendadas baseadas na fisiopatologia identificada e na sua semelhança com a HIT.

Na presença de evento tromboembólico **associado à plaquetopenia**, recomenda-se:

- **Não utilizar** heparina, inclusive em flushes.
- **Não realizar** transfusão de plaquetas. Discutir apenas em caso de necessidade de intervenções cirúrgicas/procedimentos ou na presença de hemorragia grave; e, preferencialmente, após ou concomitantemente a utilização de imunoglobulina endovenosa em altas doses.
- Discutir o caso com especialista – hematologista ou especialista em trombose e hemostasia (pessoalmente, virtualmente, por telefone).
- Avaliar a administração de imunoglobulina humana endovenosa na dose de 1g/kg/dia, por 1 a 2 dias, especialmente em casos de tromboses graves ou com plaquetopenia intensa. Considerar o uso de corticosteroide em caso de atraso na administração da ou baixa resposta à administração de imunoglobulina.

A anticoagulação deve ser realizada com outros anticoagulantes, excetuando a heparina, até que haja maiores evidências se esta poderia exacerbar ou não o fenômeno. As opções recomendadas incluem anticoagulantes orais diretos, como inibidores diretos do fator Xa (p.ex., rivaroxabana, apixabana, edoxabana) ou inibidores diretos da trombina (p.ex., dabigatrana) e, possivelmente, o fondaparinux.

Os riscos de sangramento e de trombose devem ser avaliados adequadamente, idealmente discutidos com especialista. Níveis baixos de fibrinogênio e de plaquetas fazem parte da síndrome, e alguns casos podem apresentar sangramento. Porém, reforça-se que a anticoagulação é parte fundamental no manejo da síndrome e não deve ser postergada em indivíduos com progressão da trombose e sem evidência de sangramentos maiores.

Considerando que o manejo inicial de indivíduos que apresentem a Síndrome de Trombose com Trombocitopenia deve ser realizado em ambiente hospitalar e considerando a urgência para início

do tratamento, que pode incluir a administração endovenosa de imunoglobulina humana, importa informar que o procedimento 06.03.03.003-3 - IMUNOGLOBULINA HUMANA 1,0 G INJETAVEL (POR FRASCO) está codificada na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS para uso hospitalar, constituindo procedimento especial de alta complexidade a ser registrada na Autorização de Internação Hospitalar (AIH) do paciente internado, em quantidade máxima de 99.

Adicionalmente, cabe esclarecer que a aquisição da imunoglobulina humana de uso hospitalar compete, à princípio, aos hospitais de referência para o tratamento das doenças e agravos cujo tratamento, porventura, dela se beneficiem. Recentemente, a Portaria GM/MS nº 2.636, de 29 de setembro de 2020, reajustou os valores do componente federal de pagamento da referida imunoglobulina. Desse modo, é fundamental que as secretarias de saúde se organizem e se articulem no sentido de estabelecer referência hospitalar para o cuidado de indivíduos com potencial manifestação da Síndrome de Trombose com Trombocitopenia, de forma que tais serviços estejam preparados para avaliar a possibilidade de administração da imunoglobulina humana, a qual poderá ser utilizada para esta finalidade ainda que não conste na bula do medicamento, dado o recente reconhecimento da Síndrome.

Conduta em relação à imunização

Por precaução, para os indivíduos que receberam a primeira dose da vacina COVID-19 Oxford/AstraZeneca e apresentaram em seguida um episódio de trombose venosa ou arterial maior, **associado à plaquetopenia**, o Programa Nacional de Imunizações recomenda que não sejam administradas doses adicionais de vacinas de vetor viral.

Desse modo, a recomendação de não se administrar a segunda dose do imunizante Oxford/AstraZeneca está restrita aos casos de trombose venosa ou arterial maior, **associados à plaquetopenia**, após a primeira dose da respectiva vacina. Devido à semelhança do mecanismo fisiopatológico descrito para o fenômeno de TTS, o PNI recomenda também que seja utilizado uma vacina alternativa, que não possua plataforma de vetor viral não replicante de adenovírus, em pacientes que apresentaram quadro prévio de Trombocitopenia Induzida por Heparina (HIT), até que seja avaliado adequadamente se esses indivíduos estão ou não sob risco maior de apresentarem um episódio de TTS.

Indivíduos com antecedente pessoal de trombose (não associado a HIT), ou de trombofilia, independentemente de estarem ou não em uso de anticoagulantes, NÃO possuem contraindicação ao uso da vacina Oxford/Astrazeneca ou outra vacina COVID-19 que utilize plataforma de vetor viral não-replicante. Semelhantemente, aqueles que apresentaram um episódio de trombose após uma dose vacina COVID-19, **não associada à plaquetopenia**, não apresentam contraindicação em receber a segunda dose do mesmo imunobiológico (se utilizado em esquema de duas doses), NÃO sendo indicada à substituição por outra vacina

4. CONCLUSÃO

Devido ao alerta mundial da possível associação de fenômenos tromboembólicos raros, **com plaquetopenia**, e as vacinas COVID-19 que utilizam plataforma de vetor viral não replicante (Oxford/AstraZeneca e Janssen), o PNI estabelece neste documento as definições de casos de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS) (**Anexo A - 0020176403**) e traz orientações para a investigação (incluindo o algoritmo presente no **Anexo B - 0020176608**) e conduta frente a esse EAPV de interesse especial.

O PNI reforça que atualmente os benefícios da vacinação contra a covid-19 superam em muito os eventuais riscos associados. Além disso, o programa monitora, investiga e analisa os dados de EAPV das vacinas COVID-19 utilizadas e, em caso de identificar a necessidade de adequações em relação ao Plano Nacional de Operacionalização (PNO) da vacinação contra a covid-19 e seus respectivos imunobiológicos, irá informar aos estados e aos municípios.

5. **AGRADECIMENTOS**

Este documento foi confeccionado com apoio substancial do Grupo Técnico em Farmacovigilância no âmbito da Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis (Portaria nº 28 de 03 de setembro de 2020), que conta com a participação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fiocruz e de especialistas *ad-hoc* **(Anexo C - 0020176734).**

6. **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

World Health Organization – WHO. WHO statement on AstraZeneca COVID-19 vaccine safety signals, 17 March 2021. Disponível em: https://www.who.int/news/item/17-03-2021-who-statement-on-astrazeneca-covid-19-vaccine-safety-signals. Acesso em 5 de abr. de 2021.

World Health Organization – WHO. Interim statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety on AstraZeneca COVID-19 vaccine, 7 April 2021. Disponível em: https://www.who.int/news/item/07-04-2021-interim-statement-of-the-covid-19-subcommittee-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety. Acesso em 8 de abr. de 2021.

World Health Organization – WHO. Statement of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) COVID-19 subcommittee on safety signals related to the AstraZeneca COVID-19 vaccine, 19 March 2021. Disponível em: https://www.who.int/news/item/19-03-2021-statement-of-the-who-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-covid-19-subcommittee-on-safety-signals-related-to-the-astrazeneca-covid-19-vaccine. Acesso em 5 de abr. de 2021.

European Medicines Agency – EMA. COVID-19 Vaccine AstraZeneca – Update on ongoing evaluation of blood clot cases, 25/03/2021. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-update-ongoing-evaluation-blood-clot-cases. Acesso em 5 de abr. de 2021.

Expert Haematology Panel. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Covid-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT) – Updated Guidance on Management. Version 1.3 – 7 April 2021. Disponível em: https://b-s-h.org.uk/media/19530/guidance-version-13-on-mngmt-of-thrombosis-with-thrombocytopenia-occurring-after-c-19-vaccine_20210407.pdf. Acesso em 12 de abril de 2021.

FRANCIELI FONTANA SUTILE TARDETTI FANTINATO
Coordenadora Geral do Programa Nacional de Imunizações

LAURÍCIO MONTEIRO CRUZ
Diretor do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis

---

Referência: Processo nº 25000.061032/2021-45 SEI nº 0020175960

Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações - CGPNI
SRTV 702, Via W5 Norte - Bairro Asa Norte, Brasília/DF, CEP 70723-040
Site - saude.gov.br

ANEXO A. Definição PRELIMINAR de casos para investigação de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia

As definições de casos de eventos de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS), de acordo com o nível de certeza diagnóstica, são adaptados da Brighton Collaboration, uma organização mundial, sem fins lucrativos, de pesquisa em segurança vacinal. Estas definições incluem casos de trombose venosa ou arterial aguda **E** novo surgimento de plaquetopenia, sem nenhuma exposição recente conhecida a heparina.

- Plaquetopenia é definida por uma contagem de plaquetas menor que 150.000/µL. Deve ser confirmada pela análise do esfregaço sanguíneo para excluir a presença de agregados plaquetários.

- Para a definição de caso de trombose com nível 1 de certeza diagnóstica (caso confirmado), é necessária a confirmação por meio de achados de imagem, cirúrgicos ou de patologia como especificados abaixo. Enquanto os níveis 2 (caso provável) e 3 (caso possível) de certeza diagnóstica permitem a inclusão de casos na indisponibilidade de acesso a exames diagnósticos confirmatórios.

- Os casos de TTS serão classificados de acordo com o nível de certeza encontrado para trombose.

- Estas definições de casos devem ser utilizadas quando não há um diagnóstico alternativo claro para o evento relatado, capaz de explicar a combinação de sintomas.

Critérios para Trombose ou Tromboembolismo
Nível 1 de certeza diagnóstica: caso CONFIRMADO
Achados de exames de imagem, cirúrgicos ou de patologia consistentes com trombose/tromboembolismo. Incluem qualquer um dos seguintes, dependendo da localização da lesão: • Ultrassom - Doppler • Tomografia computadorizada (TC) – com contraste/angiografia • Venografia (VRM) ou arteriografia (ARM) por ressonância magnética • Ecocardiograma • Cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão • Angiografia convencional/Angiografia por subtração digital ***OU*** • Procedimento que confirme a presença de um trombo (p. ex., trombectomia) ***OU*** • Exame de patologia consistente com trombose/tromboembolismo, incluindo biópsia ou autópsia
Notas: O nível 1 de certeza é independente de achados clínicos ou da presença de fatores de risco.

O exame de imagem mais adequado depende da localização da lesão. Qualquer um dos testes listados pode ser usado, quando disponível, e seu resultado deve ser baseado na interpretação de um radiologista ou especialista.

Nível 2 de certeza diagnóstica: caso PROVÁVEL

Apresentação clínica consistente com evento de trombose ou tromboembolismo, incluindo

• Síndromes clínicas específicas:
  • Trombose venosa profunda (TVP) - os sintomas vão depender da localização da trombose, por exemplo:
    • Trombose venosa periférica: edema, dor, vermelhidão ou calor de uma extremidade;
    • Trombose de seio venoso cerebral (ou trombose venosa cerebral): cefaleia, déficit neurológico focal (como distúrbio visual), convulsões, encefalopatia;
    • Trombose intra-abdominal: dor abdominal, distensão abdominal, náuseas, vômitos.
  • Tromboembolismo pulmonar (TEP) - falta de ar de início súbito, dor torácica pleurítica, morte súbita/parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso (AESP) – pode-se utilizar os critérios de Wells para avaliação de probabilidade, baseado em achados clínicos.
  • Acidente Vascular Cerebral: déficit neurológico focal, como dificuldade de fala (afasia ou disartria), hemiparesia, paralisia facial, marcha atáxica, anormalidades nos movimentos oculares.
  • Infarto Agudo do miocárdio: dor torácica (geralmente em aperto), dispneia, arritmias (incluindo assistolia), cianose.

E

• Achados de imagem ou laboratoriais complementares sugestivos, mas não confirmatórios, de trombose/tromboembolismo, incluindo:
  • Radiografia de tórax
  • Ecocardiograma
  • Tomografia computadorizada sem contraste

OU

  • D-dímero - elevado acima do limite superior da normalidade para a idade

Nível 3 de certeza diagnóstica: caso POSSÍVEL

Apresentação clínica consistente com evento de trombose ou tromboembolismo, incluindo

• Síndromes clínicas específicas:
  • Trombose venosa profunda (TVP) - os sintomas vão depender da localização da trombose, por exemplo:
    • Trombose venosa periférica: edema, dor, vermelhidão ou calor de uma extremidade;

• Trombose de seio venoso cerebral (ou trombose venosa cerebral): cefaleia, déficit neurológico focal (como distúrbio visual), convulsões, encefalopatia; • Trombose intra-abdominal: dor abdominal, distensão abdominal, náuseas, vômitos. • Tromboembolismo pulmonar (TEP) - falta de ar de início súbito, dor torácica pleurítica, morte súbita/parada cardíaca em atividade elétrica sem pulso (AESP) – pode-se utilizar os critérios de Wells para avaliação de probabilidade, baseado em achados clínicos. • Acidente Vascular Cerebral: déficit neurológico focal, como dificuldade de fala (afasia ou disartria), hemiparesia, paralisia facial, marcha atáxica, anormalidades nos movimentos oculares. • Infarto Agudo do miocárdio: dor torácica (geralmente em aperto), dispneia, arritmias (incluindo assistolia), cianose.
Nível 4 de certeza diagnóstica - Informação insuficiente disponível para confirmar um caso de trombose ou tromboembolismo possível, provável ou definitivo
Nível 5 de certeza diagnóstica - Informações suficientes para determinar que NÃO é um caso de trombose venosa/tromboembolismo

ANEXO B. Algoritmo para identificação e definição de casos de Síndrome de Trombose com Trombocitopenia (TTS)

A. Contagem de plaquetas abaixo de 150.000/µL, confirmada por esfragaço periférico demonstrando plaquetopenia sem evidência de agregados plaquetários (que podem levar a contagem falsamente baixa de plaquetas)?

Não → **Nível 5: NÃO é um caso de TTS**

SIM ↓

B. A presença de trombose/tromboembolismo foi confirmada por ≥1 dos seguintes?

- **Exame de imagem**:
  - Ultrassom – Doppler
  - Tomografia computadorizada – com contraste / angiografia
  - Venografia ou arteriografia por ressonância magnética
  - Ecocardiograma
  - Cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão
  - Angiografia convencional/Angiografia por subtração digital
- **Procedimento cirúrgico**: que confirme a presença de um trombo (como trombectomia)
- **Exame de patologia**: incluindo biópsia ou autópsia.

SIM → **Nível 1 (Caso Confirmado) de TTS**

Não ↓

D. A apresentação clínica sugere uma das síndromes clínicas abaixo?

NOTA: os sinais/sintomas descritos são sugestivos de cada síndrome, mas não contemplam todas as síndromes clínicas ou todos os sintomas possíveis que um indivíduo pode apresentar; não é necessário que todos estejam presentes. **O diagnóstico clínico de uma síndrome por um especialista também é aceitável.**

- **Trombose de seio venoso cerebral / Trombose venosa cerebral**: surgimento de cefaleia, inexplicável, frequentemente grave; déficit cerebral focal; encefalopatia; convulsão.
- **Trombose venosa profunda periférica**: início de edema, geralmente (mas nem sempre) em membro(s) inferior(es); edema localizado acompanhado de dor (pode ser em cãibras) e aumento da sensibilidade; vermelhidão/descoloração/calor na pele; edema depressível.
- **Tromboembolismo pulmonar**: início súbito de dispneia (em repouso ou ao esforço), dor torácica pleurítica (súbita, de forte intensidade, em pontada/facada/queimação, taquipneia, taquicardia, arritmia, cianose, hipotensão.
- **Trombose intra-abdominal:** dor abdominal (pode ser desproporcional aos achados de exame físico), distensão abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, presença de sangue nas fezes; ascite, hepatomegalia (se localizada em veia hepática)
- **Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico:** início súbito de déficit neurológico focal, como dificuldade na fala (afasia ou disartria), hemiparesia, marcha atáxica, paralisia facial.
- **Infarto agudo do miocárdio (IAM):** dor torácica (frequentemente em aperto), dispneia, arritmias (incluindo assistolia), cianose.

Não → **Nível 5: NÃO é um caso de TTS**

SIM ↓

C. Há outros exames de exames de imagem ou laboratoriais complementares sugestivos, mas não confirmatórios, de trombose/tromboembolismo?

- **Radiografia de tórax**
- Ecocardiograma
- Tomografia computadorizada sem contraste
- D-dímero elevado acima do limite superior da normalidade

SIM ↓ **Nível 2 (Caso Provável) de TTS**

Não ↓ **Nível 3 (Caso Possível) de TTS**

Nível 4: excluído – evidência insuficiente para determinar o caso de TTS possível, provável ou definitivo

ANEXO C – Composição do Grupo Técnico Assessor em Farmacovigilância

Alexandre Ribeiro Fernandes – Universidade Federal Fluminense, Niterói/RJ
Bruno Caramelli – Universidade de São Paulo, São Paulo/SP
Eder Gatti Fernandes – Instituto de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo/SP
Élbio Antonio D'Amico – Universidade de São Paulo, São Paulo/SP
Fernanda Simioni Gasparotto – GFARM/GGMON/ANVISA
Gecilmara Salviato Pileggi – Faculdade de Medicina de Barretos (Facisb), Barretos/SP
Helena Keico Sato – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo/SP
Jaline Alves Cabral da Costa – INCQS/Fiocruz
Jarbas Santos – INCQS/Fiocruz
Karen Fleck – GFARM/GGMON/ANVISA
Marcelo Adriano da Cunha e Silva Vieira – Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela, Teresina/PI
Maria Isabel de Moraes Pinto – Universidade Federal do Estado de São Paulo (Unifesp), São Paulo/SP
Renate Mohrdieck – Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS
Sandra A. Moreira G. Monteiro – Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá/MT
Sandra Maria Deotti Carvalho – CGPNI/SVS/MS
Solange Dourado de Andrade – Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, Manaus/AM
Tiago Dahrug Barros – CGPNI/SVS/MS
Victor Bertollo Gomes Porto – CGPNI/SVS/MS

Consultora *ad-hoc*:
Dayse Maria Lourenço, Professora Associada Livre-Docente e responsável pelo Setor de Hemostasia e Trombose da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Escola Paulista de Medicina da UNIFESP.